

10/566558

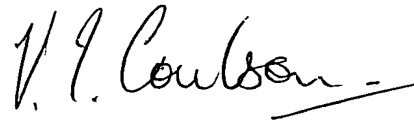
IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IAP20 Rec'd PCT/PTO 31 JAN 2006

I, VIVIEN IRENE COULSON, declare:

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 96 Langley Road, Watford, Hertfordshire, WD17 4PJ;
2. That I am well acquainted with the French and English languages;
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of European Patent Application No. 03291930.0 filed 31 July 2003;
4. That I believe that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this 6th day of October 2005



V.I. COULSON

10/566558

1AP20 Rec'd PCT/PTO 31 JAN 2006



European
Patent Office

Certificate

The attached documents are exact
copies of the European patent
application described on the following
page, as originally filed.

Patent application No.

03291930.0

For the President of the
European Patent Office

[signature]

R C van Dijk



European
Patent Office

Application no.: 03291930.0

Date of filing: 31.07.03

Applicant(s):

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Title of the invention:
(If no title is shown please refer to the description.)

New process for the synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts

Priority(ies) claimed:
State/Date/File no.:

International Patent Classification:

C07D209/00

Contracting states designated at date of filing:

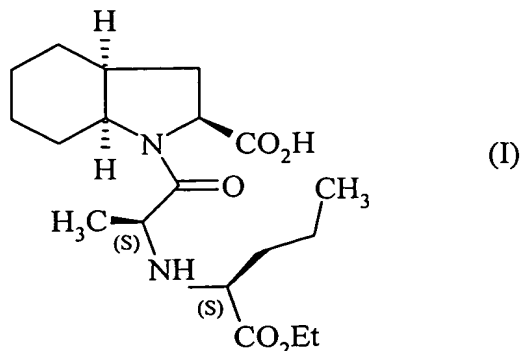
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL PT RO
SE SI SK TR LI

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL
AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

**INVENTORS : Claude FUGIER
 Thierry DUBUFFET
 Pascal LANGLOIS**

The present invention relates to a process for the industrial synthesis of perindopril of formula (I) :



and its pharmaceutically acceptable salts.

5 Perindopril and its pharmaceutically acceptable salts, and more especially its tert-butylamine salt, have valuable pharmacological properties.

Their principal property is that of inhibiting angiotensin I converting enzyme (or kininase II), which allows, on the one hand, prevention of the conversion of the decapeptide angiotensin I to the octapeptide angiotensin II (a vasoconstrictor) and, on the other hand, prevention of the degradation of bradykinin (a vasodilator) to an inactive peptide.

Those two actions contribute to the beneficial effects of perindopril in cardiovascular diseases, more especially in arterial hypertension and heart failure.

15 Perindopril, its preparation and its use in therapeutics have been described in European patent specification EP 0 049 658.

In view of the pharmaceutical value of this compound, it has been important to be able to obtain it by an effective industrial synthesis process, readily transposable to an industrial scale, that leads to perindopril in a good yield and with excellent purity starting from reasonably priced starting materials.

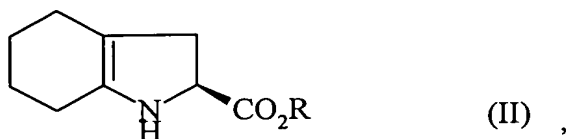
20 Patent specification EP 0 308 341 describes the synthesis of perindopril by the coupling of (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid benzyl ester with N-[(S)-1-carboxybutyl]-

(S)-alanine ethyl ester, followed by deprotection of the carboxylic group of the heterocycle by catalytic hydrogenation.

5 The (2S,3aS,7aS)-octahydroindole-2-carboxylic acid ester is not a commercial product, and its preparation requires several synthesis steps (including a resolution step) starting from indole-2-carboxylic acid.

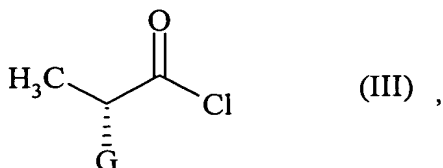
The Applicant has now developed a new process for the synthesis of perindopril that uses readily obtainable starting materials.

10 More specifically, the present invention relates to a process for the industrial synthesis of perindopril and its pharmaceutically acceptable salts which is characterised in that a compound of formula (II) :



15 wherein R represents a hydrogen atom or a benzyl or linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, is reacted

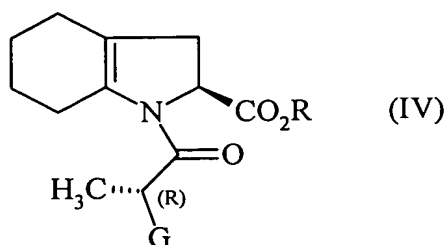
with a compound of formula (III) having the (R) configuration :



20 wherein G represents a chlorine or bromine atom or a hydroxy, p-toluenesulphonyloxy, methanesulphonyloxy or trifluoromethanesulphonyloxy group,

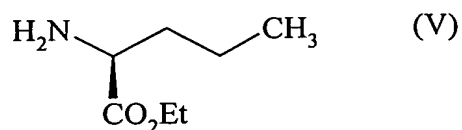
in the presence of a base,

to yield a compound of formula (IV) :

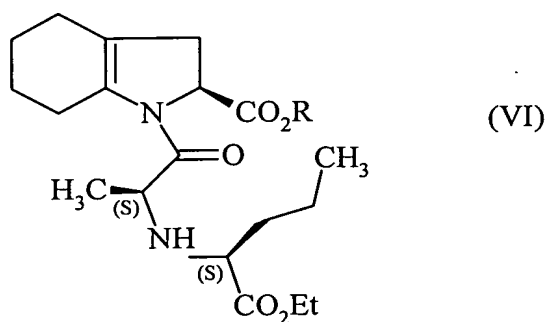


wherein R and G are as defined hereinbefore,

which is reacted with the compound of formula (V) :



5 to yield a compound of formula (VI) :



wherein R is as defined hereinbefore,

which is hydrogenated in the presence of a catalyst, such as palladium, platinum, rhodium or nickel

10 to yield, after deprotection where necessary, the compound of formula (I).

Among the bases that can be used for the reaction between the compounds of formula (II) and (III) there may be mentioned, without implying any limitation, organic amines, such as triethylamine, pyridine and diisopropylethylamine, and mineral bases, such as NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ and KHCO₃.

When G represents a chlorine or bromine atom, or a p-toluenesulphonyloxy, methanesulphonyloxy or trifluoromethanesulphonyloxy group, the reaction between the compounds of formulae (IV) and (V) is preferably carried out in the presence of a base, preferably an organic amine, such as triethylamine, pyridine or diisopropylethylamine, or a mineral base, such as Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ or KHCO₃.

When G represents a hydroxy group, the reaction between the compounds of formulae (IV) and (V) is preferably carried out in the presence of an activation reagent, such as N-methyl-N-phenyl-aminotriphenylphosphonium iodide, or hexamethylphosphorus triamide together with ammonium perchlorate, or, when R is other than a hydrogen atom, by Mitsunobu reaction.

The compounds of formula (IV) are new products which are useful as synthesis intermediates in the chemical or pharmaceutical industry, especially in the synthesis of perindopril, and as such form an integral part of the present invention.

EXAMPLE 1: (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)butylamino]-propionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid tert-butylamine salt

Step A: Benzyl (2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate

Introduce 200 g of benzyl (2S,3aS,7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate and 1.5 litres of dichloromethane into a reactor, then bring the temperature of the reaction mixture to 0°C and add 201 ml of diisopropylethylamine followed by 132 g of (2R)-2-bromopropionyl chloride. Subsequently, bring the mixture to ambient temperature. After stirring for 1 hour at that temperature, wash the mixture with water and then with a dilute acetic acid solution. The benzyl (2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate solution so obtained is used as it is in the following Step.

Step B : *Benzyl (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate*

Introduce 123 g of ethyl (2S)-2-aminopentanoate, 160 ml of triethylamine and 160 ml of acetonitrile into a reactor, and then bring the mixture to 60°C, slowly add the solution obtained in Step A and reflux for 4 hours. After returning to ambient temperature, wash the mixture with water and with a dilute acetic acid solution, and then evaporate off the solvents to yield benzyl (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate.

Step C : *(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)butylamino]propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid*

Introduce 200 g of the compound obtained in the above Step, in solution in acetic acid, and then 5 g of 10 % Pt/C into a hydrogenation vessel. Hydrogenate under a pressure of 5 bars at from 15 to 30°C until the theoretical amount of hydrogen has been absorbed.

Remove the catalyst by filtration, and then cool to from 0 to 5°C and recover by filtration the solid obtained. Wash the cake and dry it to constant weight.

(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butylamino]propionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid is thereby obtained in a yield of 85 % and with an enantiomeric purity of 98 %.

Step D : *(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)butylamino]propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid tert-butylamine salt*

The precipitate obtained in the above Step (200 g) is dissolved in 2.8 litres of acetonitrile, and then 40 g of tert-butylamine and 0.4 litres of ethyl acetate are added.

The suspension obtained is subsequently refluxed until complete dissolution occurs, and the solution obtained is then filtered in the heated state and cooled, with stirring, to a temperature of from 15 to 20°C. The precipitate obtained is then filtered off, made into a

paste again with acetonitrile, dried and then recrystallised from ethyl acetate to yield the expected product in a yield of 95 % and with an enantiomeric purity of 99 %.

EXAMPLE 2 : **(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)butylamino]-propionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid tert-butylamine salt**

Step A : *(2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-Bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylic acid*

Introduce into a reactor 200 g of (2S,3aS,7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylic acid, 75 ml of water and 150 ml of toluene, and then bring the mixture to from 0 to 5°C and add 250 ml of 5M sodium hydroxide solution, followed by a solution of 202 g of (2R)-2-bromopropionyl chloride in toluene, while maintaining the temperature below 10°C and maintaining the pH of the mixture at 10 by adding 5M sodium hydroxide solution. After stirring for a further 1 hour at 10°C, add concentrated hydrochloric acid to adjust the pH of the mixture to 6.

Separate off the toluene phase, and then add concentrated hydrochloric acid to the aqueous phase to adjust the pH to 2.

The precipitate formed is then filtered off and dried to yield (2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylic acid.

Step B : *(2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylic acid*

Introduce into a reactor 105 g of ethyl (2S)-2-aminopentanoate, 135 ml of triethylamine and 135 ml of acetonitrile, and then bring the mixture to 60°C and slowly add a solution of 200 g of the compound obtained in Step A in 1.3 litres of dichloromethane, and subsequently reflux for 4 hours. After returning to ambient temperature, wash the mixture with water and with a dilute acetic acid solution, and then evaporate off the solvents to yield (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(ethoxycarbonyl)butylamino]propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylic acid.

Steps C and D : identical to Steps C and D of Example 1.

EXAMPLE 3 : (2S,3aS,7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(Ethoxycarbonyl)butylamino]-propionyl]octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid tert-butylamine salt

5 Step A : Benzyl (2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-{p-toluenesulphonyloxy}propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate

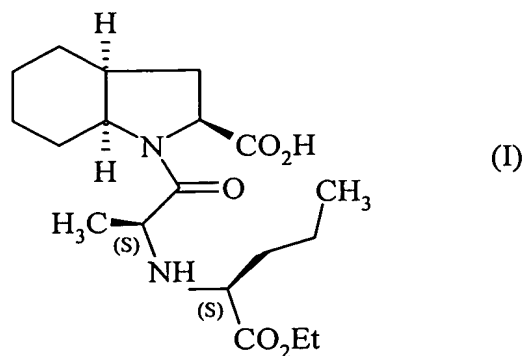
Introduce into a reactor 200 g of benzyl (2S,3aS,7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate and 1.5 litres of dichloromethane, and then bring the temperature of the reaction mixture to 0°C and add 201 ml of diisopropylethylamine, followed by 202 g of the chloride of (1R)-2-chloro-1-methyl-2-oxoethyl p-toluenesulphonate. Subsequently, bring
10 the mixture to ambient temperature. After stirring for 1 hour at that temperature, wash the mixture with water. The solution of benzyl (2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-{p-toluenesulphonyloxy}propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate so obtained is used as it is in the following Step.

15

Steps B to D : identical to Steps B to D of Example 1.

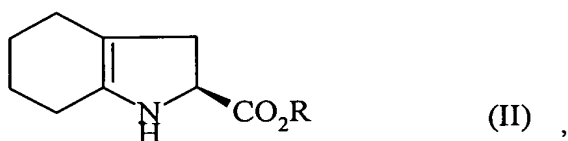
CLAIMS

1. Process for the industrial synthesis of the compounds of formula (I) :



and its pharmaceutically acceptable salts,

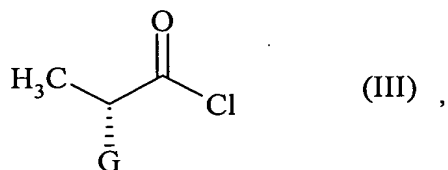
characterised in that a compound of formula (II) :



5

wherein R represents a hydrogen atom or a benzyl or linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, is reacted

with a compound of formula (III) having the (R) configuration :

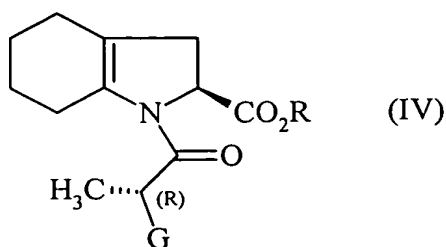


10

wherein G represents a chlorine or bromine atom or a hydroxy, p-toluenesulphonyloxy, methanesulphonyloxy or trifluoromethanesulphonyloxy group,

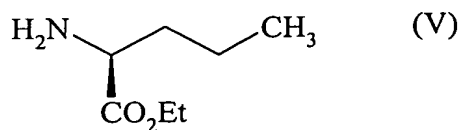
in the presence of a base,

to yield a compound of formula (IV) :

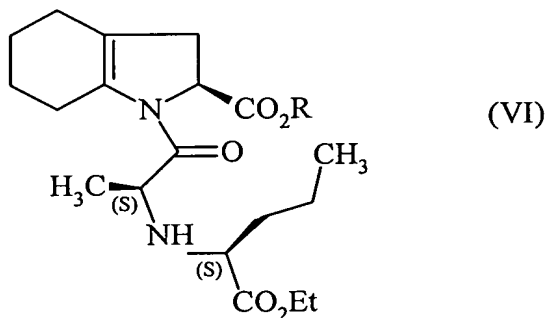


wherein R and G are as defined hereinbefore,

which is reacted with the compound of formula (V) :



5 to yield a compound of formula (VI) :



wherein R is as defined hereinbefore,

which is hydrogenated in the presence of a catalyst, such as palladium, platinum, rhodium or nickel

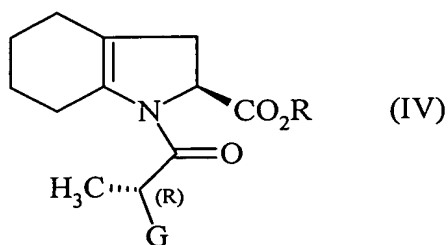
10 to yield, after deprotection where necessary, the compound of formula (I).

2. Synthesis process according to claim 1, characterised in that the base used for the reaction between the compounds of formulae (II) and (III) is an organic amine selected from triethylamine, pyridine and diisopropylethylamine, or a mineral base selected from NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ and KHCO₃.

3. Synthesis process according to claim 1, characterised in that G represents a chlorine or bromine atom or a p-toluenesulphonyloxy, methanesulphonyloxy or trifluoromethanesulphonyloxy group.
4. Synthesis process according to claim 3, characterised in that the reaction between the compounds of formulae (IV) and (V) is carried out in the presence of an organic amine selected from triethylamine, pyridine and diisopropylethylamine, or of a mineral base selected from Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 and KHCO_3 .
5. Synthesis process according to claim 1, characterised in that G represents a hydroxy group.

Synthesis process according to claim 5, characterised in that the reaction between compounds of formulae (IV) and (V) is carried out in the presence of an activation reagent selected from N-methyl-N-phenyl-aminotriphenylphosphonium iodide and hexamethylphosphorus triamide together with ammonium perchlorate, or, when R is other than a hydrogen atom, by Mitsunobu reaction.

6. Compound of formula (IV) :



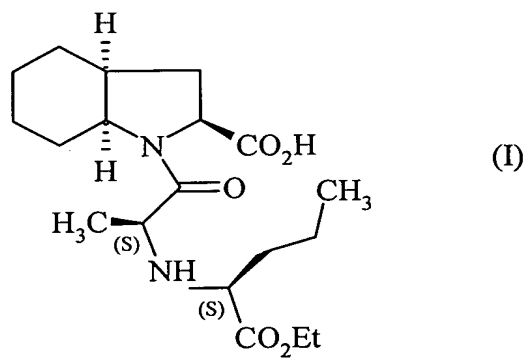
wherein R represents a hydrogen atom or a benzyl or linear or branched ($\text{C}_1\text{-C}_6$)alkyl group and G represents a chlorine or bromine atom or a hydroxy, p-toluenesulphonyloxy, methanesulphonyloxy or trifluoromethanesulphonyloxy group.

7. Process according to any one of claims 1 to 6 for the synthesis of perindopril in the form of its tert-butylamine salt.

ABSTRACT

**NEW PROCESS FOR THE SYNTHESIS OF PERINDOPRIL
AND ITS PHARMACEUTICALLY ACCEPTABLE SALTS**

Process for the industrial synthesis of perindopril of formula (I) :



5 and its pharmaceutically acceptable salts.



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

9490-P19

10/566558

1AP20 Rec'd PCT/PTO 31 JAN 2006

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03291930.0

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr:
Application no.: 03291930.0
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 31.07.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Les Laboratoires Servier
12, Place de La Défense
92415 Courbevoie Cedex
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Nouveau procédé de synthèse du perindopril et de ses sels pharmaceutiquement acceptables

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

C07D209/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

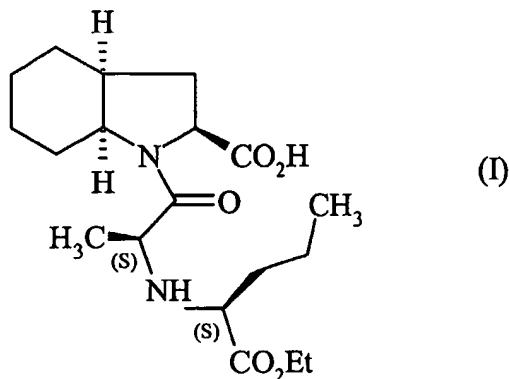
AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

**LES LABORATOIRES SERVIER
12, PLACE DE LA DEFENSE
F-92415 COURBEVOIE CEDEX**

**INVENTEURS : Claude FUGIER
Thierry DUBUFFET
Pascal LANGLOIS**

La présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

- 5 Le perindopril, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, et plus particulièrement son sel de tert-butylamine, possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes. Leur principale propriété est d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ou kininase II), ce qui permet d'une part d'empêcher la transformation du décapeptide angiotensine I en octapeptide angiotensine II (vasoconstricteur), et d'autre part de prévenir
- 10 la dégradation de la bradykinine (vasodilatateur) en peptide inactif. Ces deux actions contribuent aux effets bénéfiques du perindopril dans les maladies cardiovasculaires, tout particulièrement l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque.

Le perindopril, sa préparation et son utilisation en thérapeutique ont été décrits dans le brevet européen EP 0 049 658.

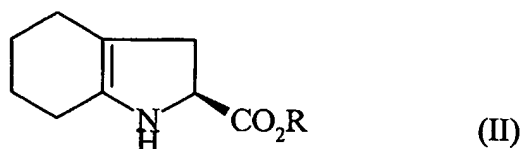
- 15 Compte-tenu de l'intérêt pharmaceutique de ce composé, il était important de pouvoir y accéder avec un procédé de synthèse industrielle performant, facilement transposable à l'échelle industrielle, conduisant au perindopril avec un bon rendement et une excellente pureté, à partir de matières premières bon marché.
- Le brevet EP 0 308 341 décrit la synthèse industrielle du perindopril par couplage de l'ester
- 20 benzylique de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole 2-carboxylique avec l'ester éthylique

de la N-[(S)-1-carboxybutyl]-(S)-alanine, suivie de la déprotection du groupement carboxylique de l'hétérocycle par hydrogénation catalytique.

Or, l'ester de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-octahydroindole-2-carboxylique n'est pas commercial, et sa préparation nécessite plusieurs étapes de synthèse (dont une étape de résolution) à
5 partir de l'acide indole-2-carboxylique.

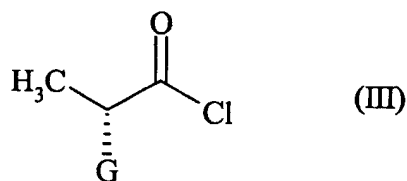
La demanderesse a présentement mis au point un nouveau procédé de synthèse du perindopril à partir de matières premières aisément accessibles.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne un procédé de synthèse industrielle du perindopril, et de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que l'on fait
10 réagir le composé de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

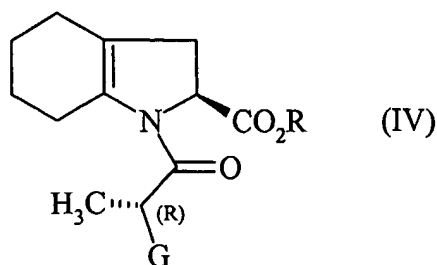
avec un composé de formule (III), de configuration (R) :



dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

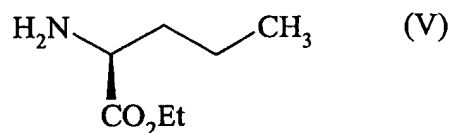
en présence de base,

pour conduire au composé de formule (IV) :



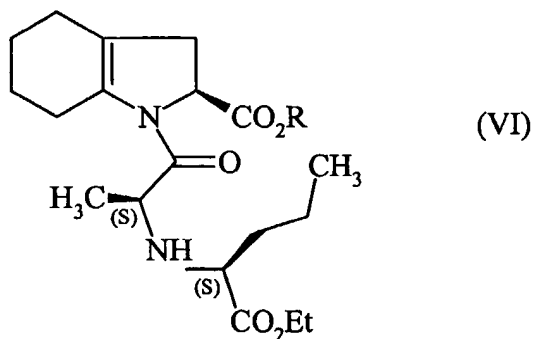
dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (V) :



5

pour conduire au composé de formule (VI) :



dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le rhodium

10 ou le nickel,

pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

Parmi les bases utilisables pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III), on peut citer à titre non limitatif les amines organiques telles que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine, et les bases minérales telles que NaOH, KOH, Na₂CO₃,

15 K₂CO₃, NaHCO₃ ou KHCO₃.

Lorsque G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy, la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est préférentiellement effectuée en présence d'une base, de préférence une amine organique telle que la triéthylamine, la pyridine ou la diisopropyléthylamine ou une base minérale telle que Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ ou KHCO₃.

Lorsque G représente un groupement hydroxy, la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est préférentiellement effectuée en présence d'un réactif d'activation tel que l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium, ou l'hexaméthylphosphore-triamide associé au perchlorate d'ammonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.

Les composés de formule (IV) sont des produits nouveaux, utiles comme intermédiaires de synthèse dans l'industrie chimique ou pharmaceutique, notamment dans la synthèse du perindopril, et font à ce titre partie intégrante de la présente invention.

EXEMPLE 1 : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

Stade A : (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-Bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

Dans un réacteur, charger 200 g de (2S, 3aS, 7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 1,5 l de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 201 ml de diisopropyléthylamine, puis 132 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau puis avec une solution diluée d'acide acétique. La solution de (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-

hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle ainsi obtenue est engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Stade B : (2S,3aS,7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(Éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

- 5 Dans un réacteur, charger 123 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 160 ml de triéthylamine et 160 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C, ajouter lentement la solution obtenue au stade A, et chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire au (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle.
- 10

Stade C : Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

- Dans un hydrogénateur, placer 200 g du composé obtenu dans le stade précédent, en solution dans l'acide acétique, puis 5 g de Pt/C à 10 %. Hydrogéner sous pression de 5 bars entre 15 et 30°C, jusqu'à absorption de la quantité théorique d'hydrogène.
- 15

Éliminer le catalyseur par filtration, puis refroidir entre 0 et 5°C et récolter le solide obtenu par filtration. Laver le gâteau et le sécher jusqu'à poids constant.

- L'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique est ainsi obtenu avec un rendement de 85 % et une pureté énantiomérique de 98 %.
- 20

Stade D : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-{(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl}-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

- Le précipité obtenu dans le stade précédent (200 g) est mis en solution dans 2,8 l d'acétonitrile, puis 40 g de tert-butylamine et 0,4 l d'acétate d'éthyle sont ajoutés.
- 25

La suspension obtenue est ensuite portée au reflux jusqu'à dissolution totale, puis la solution obtenue est filtrée à chaud et refroidie sous agitation jusqu'à une température de 15-20°C. Le précipité obtenu est alors filtré, réempâté à l'acétonitrile, séché puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour conduire au produit attendu avec un rendement de 5 95% et une pureté énantiomérique de 99%.

EXEMPLE 2 : **Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique**

10 **Stade A :** *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique*

Dans un réacteur, charger 200 g d'acide (2S, 3aS, 7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique, 75 ml d'eau et 150 ml de toluène, puis amener le mélange entre 0 et 5°C et ajouter 250 ml de soude 5M, puis une solution de 202 g de chlorure de (2R)-2-bromopropionyle dans le toluène, tout en maintenant la température en dessous de 10°C, et 15 le pH du milieu à 10 par ajout de soude 5M. Après 1h d'agitation supplémentaire à 10°C, ajouter de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH du mélange à 6.

Séparer la phase toluénique, puis ajouter à la phase aqueuse de l'acide chlorhydrique concentré pour amener le pH à 2.

Le précipité formé est alors filtré et séché, pour conduire à l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-20 2-bromopropionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique.

Stade B : *Acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique*

Dans un réacteur, charger 105 g de (2S)-2-aminopentanoate d'éthyle, 135 ml de triéthylamine et 135 ml d'acétonitrile, puis amener le mélange à 60°C et ajouter lentement 25 une solution de 200 g du composé obtenu au stade A dans 1,3 l de dichlorométhane, puis chauffer au reflux pendant 4h. Après retour à température ambiante, laver le mélange à l'eau et avec une solution diluée d'acide acétique, puis évaporer les solvants, pour conduire

à l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylique.

Stades C et D : identiques aux stades C et D de l'exemple 1.

EXEMPLE 3 : Sel de tert-butylamine de l'acide (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2S)-2-[(1S)-1-(éthoxycarbonyl)-butylamino]-propionyl]-octahydro-1H-indole-2-carboxylique

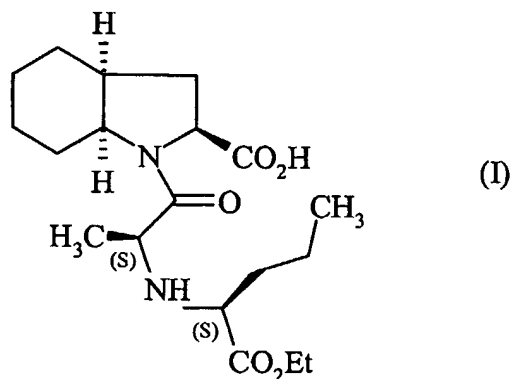
Stade A : (2S,3aS,7aS)-1-[(2R)-2-{p-Toluènesulfonyloxy}-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle

Dans un réacteur, charger 200 g de (2S, 3aS, 7aS)-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle, 1,5 l de dichlorométhane, puis amener la température du mélange réactionnel à 0°C et ajouter 201 ml de diisopropyléthylamine, puis 202 g de chlorure de (1R)-2-chloro-1-méthyl-2-oxoéthyl-p-toluènesulfonate. Amener ensuite le mélange à température ambiante. Après 1h d'agitation à cette température, laver le mélange à l'eau. La solution de (2S, 3aS, 7aS)-1-[(2R)-2-{p-toluènesulfonyloxy}-propionyl]-2,3,4,5,6,7-hexahydro-1H-indole-2-carboxylate de benzyle ainsi obtenue est engagée telle quelle dans l'étape suivante.

Stades B à D : identiques aux stades B à D de l'exemple 1.

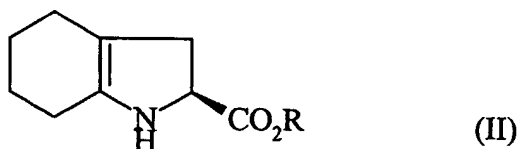
REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse industrielle des composés de formule (I) :



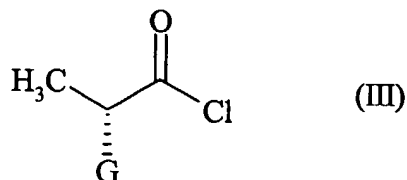
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables,

5 caractérisé en ce que l'on fait réagir le composé de formule (II) :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié,

avec un composé de formule (III), de configuration (R) :

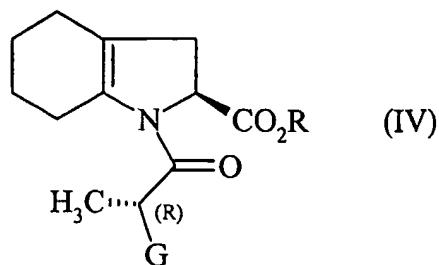


10

dans laquelle G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy,

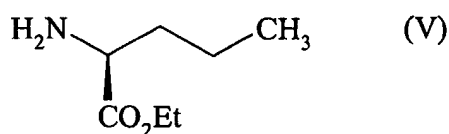
en présence de base,

pour conduire au composé de formule (IV) :

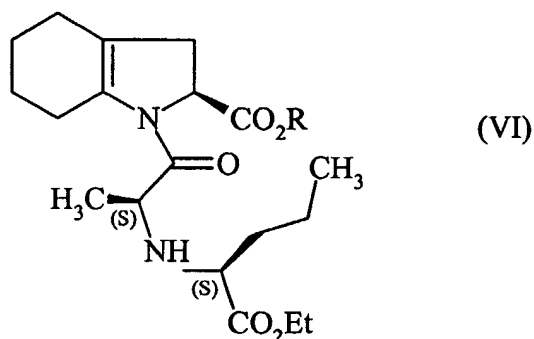


dans laquelle R et G sont tels que définis précédemment,

que l'on met en réaction avec le composé de formule (V) :



5 pour conduire au composé de formule (VI) :



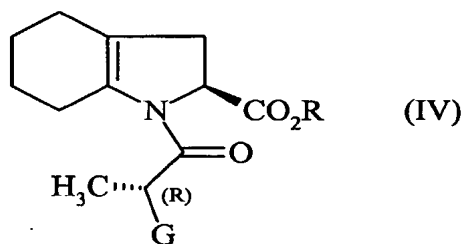
dans laquelle R est tel que défini précédemment,

que l'on hydrogène en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le platine, le rhodium ou le nickel,

10 pour conduire, après déprotection le cas échéant, au composé de formule (I).

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que la base utilisée pour la réaction entre les composés de formules (II) et (III) est une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi NaOH, KOH, Na₂CO₃, K₂CO₃, NaHCO₃ et KHCO₃.

3. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un atome de chlore ou de brome, ou un groupement p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy.
4. Procédé de synthèse selon la revendication 3, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est effectuée en présence d'une amine organique choisie parmi la triéthylamine, la pyridine et la diisopropyléthylamine, ou une base minérale choisie parmi Na_2CO_3 , K_2CO_3 , NaHCO_3 et KHCO_3 .
5. Procédé de synthèse selon la revendication 1, caractérisé en ce que G représente un groupement hydroxy.
6. Procédé de synthèse selon la revendication 5, caractérisé en ce que la réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est effectuée en présence d'un réactif d'activation choisi parmi l'iodure de N-méthyl-N-phényl-aminotriphénylphosphonium et l'hexaméthylphosphoretriamide associé au perchlorate d'ammonium, ou, lorsque R est différent de l'atome de hydrogène, par réaction de Mitsunobu.
6. Composé de formule (IV) :



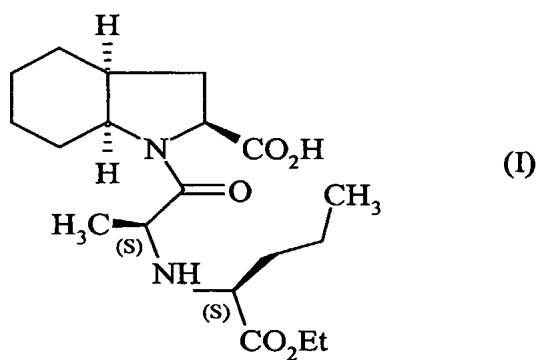
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement benzyle ou alkyle ($\text{C}_1\text{-C}_6$) linéaire ou ramifié, et G représente un atome de chlore ou de brome ou un groupement hydroxy, p-toluènesulfonyloxy, méthanesulfonyloxy ou trifluorométhanesulfonyloxy.

7. Procédé de synthèse selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 du perindopril sous sa forme de sel de tert-butylamine.

ABREGE

**NOUVEAU PROCEDE DE SYNTHESE DU PERINDOPRIL
ET DE SES SELS PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLES**

Procédé de synthèse industrielle du perindopril de formule (I) :



et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.